

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫ 公開特許公報(A)

平1-258674

⑤ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)10月16日

C 07 D 453/02
A 61 K 31/435AAH
ACP

8829-4C

7375-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全10頁)

⑭ 発明の名称 イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン誘導体

⑰ 特 願 昭63-86930

⑱ 出 願 昭63(1988)4月8日

⑲ 発 明 者 新 田 一 誠 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式
会社総合研究所内

⑲ 発 明 者 丸 山 章 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式
会社総合研究所内

⑲ 発 明 者 河 原 こ ず え 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式
会社総合研究所内

⑲ 発 明 者 山 崎 智 志 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式
会社総合研究所内

⑳ 出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

㉑ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

最終頁に続く

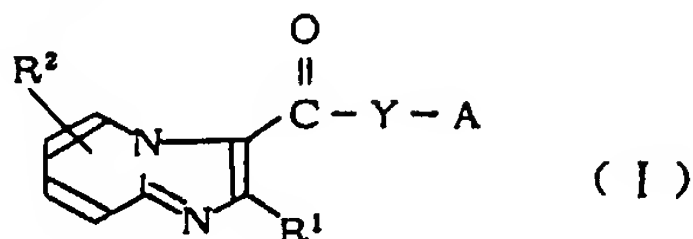
明 細 書

1 発明の名称

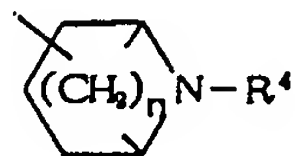
イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン誘導体

2 特許請求の範囲

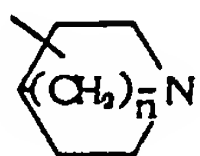
(1) 一般式(I):



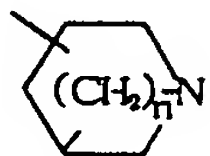
(上記(I)式中、Yは-O-または-N(R³)- (式中、R³は水素原子またはアルキル基を示す。)を示す。Aは式(II)、(III)または(IV)、



(I)



(III)



(IV)

(式中、nは1~5の整数を示し、R⁴は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基またはアラルキル基を示す。)で表わされる基を

示す。

R¹は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基、カルボキシル基、アルコシカルボニル基またはアルコシカルボニルアルキル基を示す。

R²は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、^{アラルキル}オキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、メルカプト基またはアルキルチオ基を示す。)で示されるイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン誘導体、その酸付加塩またはその溶媒和物。

3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規なイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン誘導体、その酸付加塩またはその溶媒和物に関する。

〔従来の技術および発明が解決しようとする問題点〕

胸やけ、腹部膨満感、食欲不振、上腹部不快感、悪心、腹痛といったいわゆる消化器系不定愁訴は、慢性胃炎、胃下垂症等の主症状として発現してくるがその大きな要因として胃の運動失調に伴う胃排出能の低下があげられる。

従来、胃運動機能を改善するためにドパミン拮抗剤が用いられてきたが、錐体外症状等の副作用が発現し、その使用には制限があった。

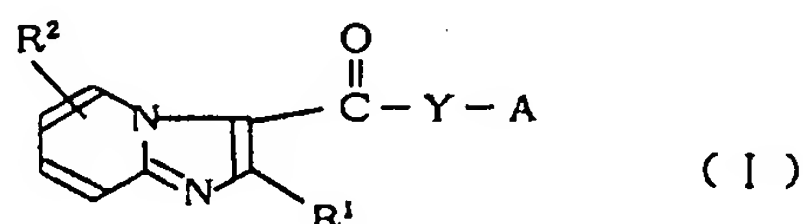
5-HT (5-ヒドロキシトリプタミン) 拮抗作用を有する化合物は、一般に偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛の治療または予防、鎮吐剤、特に癌治療に関連した嘔吐および悪心の防止、不安及び精神病のような中枢障害、不整脈などの治療において有用であることが知られている。また、近年、5-HT 拮抗作用を有する化合物が、錐体外路症状等の副作用を示さず、かつ胃運動機能の低下に対し有効であることが明らかとなってきた。

例えばアザピシクロ系側鎖を有しかつ5-HT拮抗活を有する化合物としては、インドール-3-イルカルボン酸エンド-8-メチル-8-アザピシクロ〔3,2,1〕オクト-3-イルエステル (特開昭61-152628号公報)、エンド-4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(ノ-アザピシクロ-〔3,3,1〕-ノン-4-イル)-ベンズアミド (特開昭62-270583号公報) などが知られている。

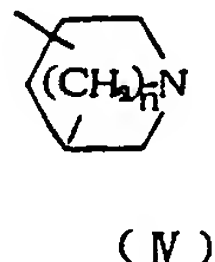
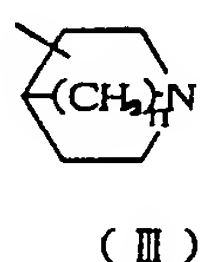
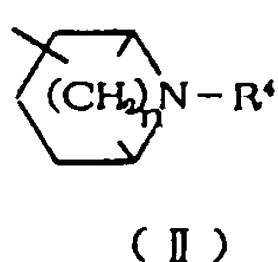
しかしながら、更に良好な5-HT拮抗活性を有する新規な化合物の出願が望まれている。
〔問題点を解決するための手段〕

そこで本発明者らは、従来の化合物とは構造が異なり、5-HT拮抗作用を有し、胃運動機能等に有用な化合物の探索を行った結果、特定のイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン誘導体により所期の目的が達成されることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち本発明の要旨は、一般式 (I) :



〔式中、Yは-O-または-N- (式中、R3は水素原子またはアルキル基を示す。)を示す。Aは式(II)、(III)または(IV)、



〔式中、nは1~5の整数を示し、R4は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基またはアラルキル基を示す。〕で表わされる基を示す。

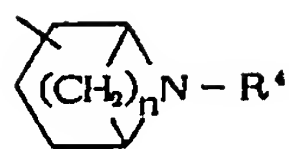
R1は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニ

ル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。

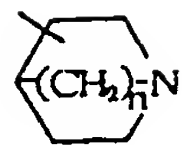
R2は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、^{アラルキル}オキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、メルカプト基またはアルキルチオ基を示す。〕で示されるイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン誘導体、その酸付加塩またはその溶媒和物に存する。

以下本発明を説明するに、本発明のイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン誘導体は、前記一般式 (I) で表わされる。

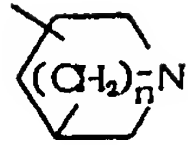
〔式中、Yは-O-または-N- (式中、R3は水素原子またはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基等の炭素数1~5のアルキル基等のアルキル基を示す。)、好ましくは-O-または-N-を示し、Aは式(II)、(III)または(IV)



(II)




(III)



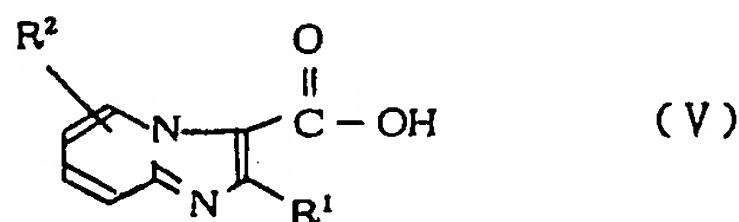
(IV)

(式中、 n は1～5、好ましくは2～4の整数を示し、 R^4 は水素原子；前記の R^3 の定義で示すような炭素数1～5のアルキル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基またはベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、ベンジル基である。)で表わされる基を示し、 R^1 は水素原子；前記 R^3 の定義で示すような炭素数1～5のアルキル基等のアルキル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；トリフルオロメチル基；ヒドロキシル基；メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 i -プロポキシ基、 n -ブトキシ基、 i -ブトキシ基、 t -ブトキシ基、 n -ペントキシ基等の炭素数1～5のアルコキシ基等のアルコキシ基；アミ

キシカルボニルアルキル基を示し、好ましくは、メチル基、エチル基、メトキシ基である。

また R^2 は水素原子；前記の様なアルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルオキシ基、若しくはジアルキルアミノ基；ヒドロキシル基；アミノ基；ニトロ基；メルカプト基；メチルチオ基、エチルチオ基、 n -プロピルチオ基、 i -プロピルチオ基、 n -ブチルチオ基等の炭素数1～5のアルキル基等で置換されたアルキルチオ基  を示す。

前記の一般式(I)で表わされる本発明化合物は、例えば下記(V)式の化合物及び(VI)式の化合物とを縮合反応させることによって得ることができる。



(V)


((V)式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義を示す。)で表わされる化合物またはそのカルボキシル基

ノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、 n -ブチルアミノ基、 i -ブチルアミノ基、 t -ブチルアミノ基等の炭素数1～5のアルキル基で置換されたアミノ基等のアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等の炭素数1～5のアルキル基等で置換されたジアルキルアミノ基；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等のアラルキルオキシ基；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 n -プロピルオキシカルボニル基、 i -プロピルオキシカルボニル基等の炭素数1～5のアルコキシ基等で置換されたアルコキシカルボニル基またはメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、 n -ブトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基等の炭素数1～5(アルコキシ基の炭素数)のアルコキシカルボニル基で置換された炭素数1～5のアルキル基等のアルコ

を反応性に富む置換基で置換した反応性誘導体。



((VI)式中、 Y 及び A は前記と同義を示す。)で表わされる化合物またはその前駆体、例えば A における R^4 がベンジル基またはエトキシカルボニル基である化合物。

一般式(I)中、 Y が  で示される化合物は、例えば次の様な方法によって得ることができる。

((1-1)(V)式のカルボキシル基を N,N' -カルボニルジイミダゾール、 N -ヒドロキシサクシンイミド、ペンタクロロフェノール等と反応させて適当な反応性に富んだ酸誘導体を作り、これと(VI)式で表わされるアミンとを溶媒中で反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホ

キッド等が挙げられる。

反応温度は0～200℃、好ましくは10～130℃の範囲から選ばれ、反応時間は20分～20時間、好ましくは30分～10時間行えばよい。

(1-2)(V)式で示される化合物をオキサリルクロリド、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等と0～60℃で30分～2時間程度反応させて得られる酸ハライド、好ましくは酸クロライドと(VI)式で表わされるアミンとを溶媒中で反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要な場合にはトリエチルアミン、ピリジンなどの第3級アミンまたは複素環式アミンを存在させるか、或いは溶媒として使用してもよい。反応温度は-30～80℃、好ましくは、-10～40℃の範囲から選ばれ、反応時間は5時間

酸ハライド、好ましくは酸クロライドとを溶媒中で反応させることによって製造することができる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等が好ましく、反応は-20～50℃で5時間以下、好ましくは5分～2時間程度反応させればよい。

上記の反応中で、(VI)式で示されるアルコールまたはアミンの立体配置は反応後もそのまま保たれると考えられる。また、(VI)式で示されるアルコールまたはアミンは、必要に応じてエンドとエキソ異性体の混合物として反応させ、クロマトグラフィーまたは晶析等の常法によってエンドまたはエキソ異性体を分離することもできる。

また(VI)式で示される化合物としてその前駆体を使用した場合は、上記の方法において反応後、水素添加、アンモニア-ナトリウム、アルカリ加水分解等の手段により脱保護することができる。

以下、好ましくは5分～2時間行えばよい。

また、一般式(I)中、Yが-O-で示される化合物は、例えば次の様な方法によって得ることができる。

(2-1)(VI)式で示されるアルコールを、例えばテトラヒドロフラン溶媒中でn-ブチルリチウムと反応させたり、N,N-ジメチルホルムアミド溶媒中でナトリウムハライドと反応させるなどして得た該アルコールのリチウム塩、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩と、上記(1-1)で述べた(V)式の反応性に富んだ酸誘導体とを溶媒中で反応させることによって製造することができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等が好ましく、反応は10～120℃で30分～10時間程度行えばよい。

(2-2)上記(2-1)で述べた(VI)式で示されるアルコールのアルカリ金属塩と上記(1-2)で述べた(V)式で示される化合物の

このようにして得られる一般式(I)で示される化合物は、常法に従い、酸付加塩を形成することができる。酸付加塩を形成するのに用いる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、および酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸などの有機酸が挙げられる。

また、一般式(I)で示される化合物の酸付加塩を常法に従い、例えばアルコール類(メタノール、エタノール等)、アセトン類(アセトン等)、エーテル類(テトラヒドロフラン、ジオキサン等)等を該化合物の溶解を補助するために添加されていてもよい水溶液中で晶析することによって、所望する化合物の溶媒和物を得ることができる。

以下に、一般式(I)で示される本発明の化合物を例示する。

1) 2-メチルーイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチルー8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イ

- ル) エステル-塩酸塩
- 2) 2-エチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジ
ン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル-
8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-3-イ
ル) エステル-塩酸塩
- 3) 2-イソプロピル-イミダゾ〔1,2-a〕
ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メ
チル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-
3-イル) エステル-塩酸塩
- 4) イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カル
ボン酸(エンド-8-メチル-8-アザビシ
クロ〔3,2,1〕オクト-3-イル) エステル
-塩酸塩
- 5) 2-トリフロメチル-イミダゾ〔1,2-a〕
ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-
メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オク
ト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 6) 2,6-ジメチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピ
リジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル
-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-3-

- 8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オ
クト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 12) N-(1-アザビシクロ〔2,2,2〕オクト
-3-イル)-2-メチル-イミダゾ〔1,2-
a〕ピリジン-3-カルボキサミド-塩酸
塩
- 13) N-(1-アザビシクロ〔2,2,2〕オクト
-3-イル)-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジ
ン-3-カルボキサミド-塩酸塩
- 14) 2-メチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジ
ン-3-カルボン酸(1-アザビシクロ
〔2,2,2〕オクト-3-イル) エステル-塩
酸塩
- 15) N-(1-アザビシクロ〔3,3,1〕
-ノン-4-イル)-2-メチル-イミダゾ
〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド
-塩酸塩

本発明の化合物は、後述の試験例に示すよう
に5-HT(5-ヒドロキシトリプタミン)拮
抗剤であり、偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛

- イル) エステル-塩酸塩
- 7) 2-メチル-6-アミノ-イミダゾ〔1,2-
a〕ピリジン-3-カルボン酸(エンド-
8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オ
クト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 8) 2-メチル-6-ニトロ-イミダゾ〔1,2-
a〕ピリジン-3-カルボン酸(エンド-
8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オ
クト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 9) 2-メチル-8-メトキシ-イミダゾ〔1,2-
a〕ピリジン-3-カルボン酸(エンド-
8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オ
クト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 10) 2-メチル-8-ベンジルオキシ-イミダ
ゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸
(エンド-8-メチル-8-アザビシクロ
〔3,2,1〕オクト-3-イル) エステル-塩
酸塩
- 11) 2-メチル-6-クロロ-イミダゾ〔1,2-
a〕ピリジン-3-カルボン酸(エンド-

の治療または予防に使用することができる。ま
た鎮吐剤、特に癌治療に関連した嘔吐および悪
心を防止するものとして一般的に使用できる。
このような癌治療の例には、細胞毒剤、例えば
シスプラチン、アドリアマイシン、シクロホス
ファミドを用いた場合や放射線治療が含まれる。
5-HT拮抗剤である化合物は不安及び精神病
のような中枢障害、不整脈などの治療において
も有効である。

また本発明の化合物は、胃運動向上活性が期
待でき、遅延性胃内容排出、消化不良、鼓脹、
食道内逆流および消化器潰瘍等の治療に特に有
用である。

本発明の一般式(I)で示される化合物およびそ
の酸付加塩ならびにその溶媒和物を医薬として
使用する場合は、通常医薬として適当な固体ま
たは液体の担体若しくは賦形剤、安定剤等の希
釈剤等と共に使用する。その形態は錠剤、カプ
セル、経口液剤、粉末、顆粒、トローチ、再溶
解しうる粉末、注射用および灌流用の溶液また

は懸濁液、座薬等の剤型をとりうる。経口投与可能な組成及び剤型が一般的に適しており好ましい。

経口投与の錠剤およびカプセル剤は、通常単位投与量として提供され、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、風味剤および湿潤剤のような通常の賦形剤を含有する。錠剤は、この分野においてよく知られた方法に従って、例えば腸溶性コーティング剤を用いてコーティングできる。

ここで使用に適した充填剤にはセルロース、マンニトール、ラクトースおよび他の同様な薬剤が含まれる。適当な崩壊剤としてはでん粉、ポリビニルポリピロリドンおよびでん粉誘導体例えばナトリウムでん粉グリコラート等を含む。適当な滑沢剤は、例えばステアリン酸マグネシウムが挙げられる。医薬として適当な湿潤剤には、例えばラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。経口液剤には、例えば水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ剤またはエリキ

成物中に活性剤を分布させてもよい。

非経口投与の場合は本発明の化合物および滅菌媒体を含有する液体単位投与量剤型が製造される。媒体および濃度に応じて化合物は懸濁されるか溶解される。非経口溶液は、通常、化合物を媒体に溶解させて滅菌し、次に適当なバイアルまたはアンプルに充填し、密封することにより製造される。安定性を高めるため、組成物は凍結させた後バイアル中に充填し、水を真空下で除去して使用することができる。

非経口懸濁液は、実質的に非経口溶液の場合と同じ方法で製造されるが、化合物は溶解される代わりに媒体に懸濁させ、エチレンオキサイドにさらすことにより滅菌し、更に滅菌媒体中に懸濁させることにより製造する。本発明の化合物が均一分布となるように必要に応じて界面活性剤、湿潤剤等を添加してもよい。

本発明においては、更に一般式(I)で示される化合物または酸付加塩ならびにその溶媒和物をほ乳動物、例えばヒトにおける欠陥のある胃

シル剤等による剤型であるか、あるいは使用前に水または適当な媒体により再溶解されうる乾燥生成物として提供される。このような液剤は、通常の添加剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂肪のような沈殿防止剤、レシチン、ソルビタンモノオレエート、アラビアゴムのよう乳化剤、アーモンド油、精留ヤシ油、油状エステル(例えばクリセリンのエステル)、プロピレングリコール、エチルアルコールのよう(可食性油も包含しうる)非水性媒体、p-ヒドロキシ安息香酸のメチルエステルもしくはエチルエステル、またはソルビン酸のような保存剤、および必要に応じて通常の風味剤または着色剤を含有できる。

経口投与の錠剤は混合、充填または打錠の従来の方法により製造される。また反復配合操作を用いて、多量の充填剤を使用したこれらの組

腸の運動性、嘔吐、偏頭痛、群発性頭痛および三叉神経痛に関する障害の治療または予防に適用できる。

上述の障害を治療するのに有効な量は本発明の化合物の相対的有効性、治療される障害の性質、程度およびほ乳動物の体重等により異なる。

例えば、体重60kgの成人に対し経口で投与する場合の投与量は、通常1日当り本発明化合物を0.5~1000mg、好ましくは1~100mgであり、これを1日に1~4回に分割して投与することが好ましい。

また静注する場合の投与量は、通常300mg以下、好ましくは0.1~100mgであり、これを1日に1回から数回に分けて投与することが好ましい。

(発明の効果)

本発明の化合物は、良好な5-HT拮抗活性を有するので、偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛の治療または予防、鎮吐剤、特に癌治療に関連した嘔吐および悪心の防止、不安及び精神病

のような中枢障害、不整脈などの治療において有用である。特に本発明の化合物は、胃運動向上活性が期待でき、遅延性胃内容排出、消化不良、鼓脹、食道内逆流および消化器潰瘍等の治療に有用である。

[実施例]

以下に、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限りこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

2-メチルーイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸(エンドー8-メチルー8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-3-イル)エステル-塩酸塩の製造

エンドー8-メチルー8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクタン-3-オール(トロピン)2.08gを無水テトラヒドロフラン10mlに溶解し、0~10℃で15%-n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液8.3mlを撹拌下で滴下した。室温で40分間撹拌後、溶媒を減圧下で留去し、無水

(1H, t)、7.19(1H, t)、5.20(1H, s)、3.88(2H, s)、2.67~2.23(11H, m)

実施例 2

イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸(エンドー8-メチルー8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-3-イル)エステル-塩酸塩の製造

エンドー8-メチルー8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクタン-3-オール(トロピン)2.49gを無水テトラヒドロフラン25mlに溶解し、5~12℃で15%-n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液10.8mlを滴下した。30分間室温で撹拌し、減圧下で溶媒を留去した後ジメチルホルムアミド20mlを加え、トロピンのリチウム塩溶液を得た。

イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸2.2g、N,N'-カルボニルジイミダゾール2.68gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに加えて、60℃で1時間反応し、イミダゾリド

テトラヒドロフラン15mlを加えてトロピンのリチウム塩溶液を得た。

2-メチルーイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸2.0g、N,N'-カルボニルジイミダゾール2.21gを室温でテトラヒドロフラン35mlに加えた。50℃で1時間加熱撹拌し、イミダゾリドを得た。この溶液にトロピンのリチウム塩溶液を加え、50℃で2.5時間反応した。

溶媒を留去後、クロロホルムを加えて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣を、シリカゲル75g上で3%-メタノールを含むクロロホルムを溶出液としてクロマトグラフィーで溶出することにより、遊離の表題化合物が得られた(融点87~91℃)。これを塩化水素を含有する酢酸エチルで処理すると、0.81gの表題化合物が得られた(融点>300℃)。

¹H-NMR(250MHz, DMSO-d₆) δ: 9.25(1H, d)、7.68(1H, d)、7.55

を得た。この溶液にトロピンのリチウム塩溶液を65℃で滴下し、約30分間撹拌した。

溶媒を減圧下で留去し、残渣をクロロホルムに溶解した後水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲル75g上で3%-メタノールを含むクロロホルムを溶出液としてクロマトグラフィーで溶出を行い、遊離の表題化合物を得た(融点136~140℃)。

これを塩化水素を含有する酢酸エチルで処理することにより、表題化合物2.22gを得た(融点295℃(分解))。

¹H-NMR(250MHz, DMSO-d₆) δ: 9.26(1H, d)、8.37(1H, s)、7.86(1H, d)、7.60(1H, t)、7.29(1H, t)、5.22(1H, s)、3.90(2H, s)、2.70-2.11(11H, m)

実施例 3

N-(1-アザビシクロ〔2,2,2〕オクト-3-イル)-2-メチルーイミダゾ〔1,2-a〕

a) ピリジン-3-カルボキサミド-塩酸塩の製造

2-メチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸 2.5 g を塩化チオニル 10 ml に分割添加し、室温で 2.5 時間攪拌した。塩化チオニルを減圧下で留去し、残った結晶をエチルエーテルで洗浄して戸過、乾燥することにより 3.28 g の 2-メチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸クロライド-塩酸塩を得た。

1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-3-アミン塩酸塩 1.49 g、トリエチルアミン 5.73 ml をクロロホルム 40 ml に加え、氷冷、攪拌下で 2-メチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸クロライド-塩酸塩 2.0 g を徐々に加えた。20 分後室温とし、2 時間攪拌した後 1N-水酸化ナトリウム溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲル 40 g 上で 3% メタノールを含むクロロホルムを溶出液と

ミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸クロライド-塩酸塩が 3.96 g 得られた。

1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-3-アミン塩酸塩 1.80 g、トリエチルアミン 5.66 ml をクロロホルム 45 ml に溶解し、氷冷、攪拌下でイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸クロライド-塩酸塩 1.96 g を徐々に加えた。30 分後室温とし、更に 4 時間攪拌した後 5% 炭酸カリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、結晶を n-ヘキサンで洗浄し、遊離の表題化合物を得た（融点 166-168℃）。

これをエタノール性塩化水素で処理することにより、表題化合物を 1.82 g 得た（融点 290-296℃）。

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz DMSO- d_6) δ :
 9.42 (1H, d)、9.91 (1H, d)、
 8.68 (1H, s)、7.75 (1H, d)、
 7.48 (1H, t)、7.14 (H, t)、
 4.38 (1H, m)、3.70-1.60 (11H, m)

してカラムクロマトグラフィーで溶出を行い、遊離の表題化合物を得た（融点 79-85℃）。

これをエタノール性塩化水素で処理し、表題化合物 1.06 g を得た（融点 290-295℃）。

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz DMSO- d_6) δ :
 8.87 (1H, d)、8.20 (1H, d)、
 7.58 (1H, d)、7.40 (1H, t)、
 7.04 (H, t)、4.36 (1H, m)、
 3.66-3.10 (6H, m)、2.60 (3H, s)、
 2.28-1.79 (5H, m)

実施例 4

N-(1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル)-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド-塩酸塩の製造

イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸 3.0 g を氷冷下で塩化チオニル 12 ml に分割添加し、N,N-ジメチルホルムアミドを少量加えて室温で 1.5 時間攪拌した。塩化チオニルを減圧下で留去し、残った結晶をエチルエーテルで洗浄後デカンテーションし、乾固するとイ

実施例 5

2-メチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸(1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル)エステル-塩酸塩の製造

N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml に 60% ナトリウムハイドライド 0.41 g を加え、更に 1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-3-オール 1.30 g を徐々に添加する。30 分後、70℃で更に 30 分間、加熱、攪拌した。

2-メチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボン酸 1.5 g、N,N'-カルボニルジイミダゾール 1.52 g を N,N-ジメチルホルムアミド 40 ml に加え、65℃で 1 時間攪拌することによりイミダゾリドを得た。この溶液に、上記の 1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-3-オールのナトリウム塩溶液を 70℃で滴下し、5 時間加熱、攪拌する。

溶媒を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

濃縮した。残った結晶を酢酸エチル－n－ヘキサンで晶析し、遊離の表題化合物を得た（融点120－121℃）。

これを、塩化水素を含む酢酸エチルで処理することにより、表題化合物を1.32g得た。（融点267－270℃）。

¹H-NMR (250MHz DMSO-d₆) δ: 9.21 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.22 (1H, t), 5.29 (1H, m), 3.79～3.16 (7H, m), 2.65 (3H, s), 2.48～1.63 (5H, m)

実施例6

N－（（±）－ノ－アザビシクロ〔3.3.1〕－ノン－4－イル）－2－メチル－イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン－3－カルボキサミド－塩酸塩の製造
（±）－4－アミノ－ノ－アザビシクロ〔3.3.1〕－ノナン1.57g、トリエチルアミン3.12mlを塩化メチレン40mlに溶解した。実施例3

フォン・ベゾルト－ヤリッシュ（von Bezold－Jarish）反射の拮抗作用

以下の方法に従い、麻酔したラットにおいて5-HTにより起こされたフォン・ベゾルト－ヤリッシュ反射の拮抗作用について、化合物を評価した。

雄ラット（250～300g）をウレタン（1.5g/kg、腹腔内）により麻酔し、心電図より心搏回数記録した。まず、適当量の5-HT（通常4～6μg/kg）を静脈内経路により投与し、心搏度数の変化を測定した（A）。次に化合物を静脈内投与し、次いで5-HT誘発反応を起こさせ、再び心搏度数の変化を測定した（B）。これらの値から下記算出式により対照応答に対する抑制率を算出した。

算出式： 抑制率（%）＝ $(1 - \frac{B}{A}) \times 100$

結果は表1の通りであった。

の方法に従って得た2－メチルイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン－3－カルボン酸クロライド－塩酸塩2.35gを、氷冷下で徐々に加えた。

50分後室温として、更に1時間攪拌し、生じた結晶をろ取した。この結晶を水に溶解し、1N－水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後クロロホルムで抽出した。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得た結晶を酢酸エチル－n－ヘキサンで晶析し、遊離の表題化合物を得た（融点154－156℃）。

これをエタノール性塩化水素で処理し、表題化合物0.66gを得た（融点>300℃）。

¹H-NMR (250MHz, CD₃OD) δ: 8.83 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.37 (1H, t), 6.95 (1H, t), 4.50 (1H, m), 3.60～3.40 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.44～1.70 (7H, m)

試験例

表 1

化 合 物	10μg/kg投与時の抑制率
実施例1	100%
実施例3	100%

出願人 三菱化成工業株式会社
代理人 弁理士 長谷川 一
ほか1名

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/435	A E N	
C 07 D 519/00	3 1 1	7822-4 C
//(C 07 D 519/00		
471:04		
471:08)		

⑦発明者	戸部	昭広	神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地	三菱化成工業株式
			会社総合研究所内	